

Jennifer Doudna

Ahora ya podemos editar nuestro ADN, pero hagámoslo con prudencia

Hace unos pocos años, con mi colega, Emmanuelle Charpentier, inventé una nueva tecnología para editar genomas. Se llama CRISPR-Cas9. La tecnología CRISPR permite a los científicos realizar cambios en el ADN de las células lo que podría permitirnos curar enfermedades genéticas.

Quizá les interese saber que la tecnología CRISPR se desarrolló en un proyecto de investigación básica cuyo objetivo era descubrir cómo las bacterias combaten infecciones virales. Las bacterias tienen que lidiar con los virus en su entorno, y podemos pensar en una infección viral como una bomba de relojería, una bacteria tiene solo unos minutos para desactivar la bomba antes de que sea destruida. Muchas bacterias tienen en sus células un sistema inmune adaptativo llamado CRISPR, que les permite detectar el ADN viral y destruirlo.

Parte del sistema CRISPR es una proteína llamada Cas9, que puede buscar, cortar y eventualmente degradar el ADN viral de una manera específica. Y fue por nuestra investigación para entender la actividad de esta proteína, Cas9, que descubrimos que podíamos aprovechar su función como una tecnología de ingeniería genética. Una forma para que los científicos eliminen o inserten bits específicos de ADN en células con increíble precisión, lo que ofrecería oportunidades para hacer cosas que realmente no fueron posibles en el pasado.

La tecnología CRISPR ya se ha usado para cambiar el ADN en las células de ratones y monos, y de otros organismos también. Científicos chinos mostraron recientemente que incluso podrían usar la tecnología CRISPR para cambiar genes en embriones humanos. Y científicos en Filadelfia mostraron que podían usar CRISPR para eliminar el ADN de un virus VIH integrado a partir de células humanas infectadas.

La oportunidad de hacer este tipo de edición genoma también plantea cuestiones éticas que tenemos que considerar, porque esta tecnología puede emplearse no solo en células adultas, sino también en los embriones de los organismos, incluyendo nuestra propia especie. Y así, junto con mis colegas, he hecho un llamado para una conversación global sobre la tecnología que he coinventado, y considerar todas las implicaciones éticas y sociales de una tecnología como esta.

Lo que quiero hacer ahora es explicar qué es la tecnología CRISPR, qué puede hacer con ella, dónde estamos hoy. Por eso creo que hay que optar por un camino prudente en la forma en que empleamos esta tecnología.

Cuando los virus infectan una célula, inyectan su ADN. Y en una bacteria, el sistema de CRISPR permite que el ADN se extraiga del virus, y se inserte en pequeños trozos en el cromosoma, del ADN de la bacteria. Y estos trozos integrados de ADN viral se insertan en un sitio llamado CRISPR. CRISPR significa “*repeticiones palíndromas cortas espaciadas agrupadas regularmente*”.

Bastante pomposo... ahora entienden por qué usamos el acrónimo CRISPR. Es un mecanismo que permite a las células grabar, con el tiempo, los virus a los que han estado expuestas. Y más importante, esos pedacitos de ADN se transmiten a la progenie de la célula, para proteger a las células de los virus no solo en una generación, sino a través de muchas generaciones de células. Esto permite a las células mantener un registro de la infección, y como a mi colega Blake Wiedenheft le gusta decir, el locus CRISPR es una tarjeta de vacunación genética para las células. Una vez que esos trozos de ADN se han insertado en el cromosoma bacteriano, la célula hace una pequeña copia de una molécula llamada ARN,

de color naranja en esta imagen, que es una réplica exacta del ADN viral. El ARN es un primo químico del ADN, y permite la interacción con moléculas de ADN con una secuencia emparejada.

Así que esos pequeños trozos de ARN del locus CRISPR asociados, se unen a la proteína llamada Cas9, de color blanco en la imagen, que forma un complejo que funciona como un centinela en la célula. Se busca a través de todo el ADN en la célula, para encontrar sitios que coincidan con las secuencias en los ARN unidos. Y al encontrarse estos sitios, -- se puede ver aquí, la molécula de ADN es azul -- este complejo se asocia con el ADN y permite que la cuchilla Cas9 corte el ADN viral. Hace una pausa muy precisa. Así que podemos pensar en el complejo centinela Cas9 ARN como un par de tijeras que pueden cortar el ADN, Hace un descanso de doble cadena en la hélice del ADN. Y lo más importante, este complejo es programable, lo que se puede programar para reconocer secuencias de ADN particulares, y hacer un corte en el ADN en ese sitio.

Como diré ahora, vimos que esa actividad podría ser aprovechada por la ingeniería del genoma, y hacer posible que se hagan cambios muy precisos en el ADN de las células en el sitio donde se introdujo esta ruptura. En cierto modo es similar a la forma de usar un programa de procesamiento de textos para corregir un error tipográfico en un documento.

La razón para imaginar el uso del sistema CRISPR para la ingeniería del genoma es porque las células tienen la capacidad de detectar el ADN roto y repararlo. Cuando una célula vegetal o animal detecta un corte de doble cadena en su ADN, se puede arreglar ese corte, ya sea pegando los extremos del ADN roto con un pequeño cambio en la secuencia de esa posición, o se puede reparar integrando una nueva pieza de ADN en el lugar del corte. Si tenemos una forma de introducir cortes de doble cadena en el ADN en lugares precisos, podemos activar las células para reparar esos cortes, ya sea por interrupción o incorporación de nueva información genética. Así que si hemos podido programar la tecnología CRISPR para hacer un corte en el ADN en la posición de una mutación causante de la fibrosis quística, por ejemplo, podríamos activar células para reparar esa mutación.

La ingeniería del genoma viene desarrollándose desde 1970. Se han obtenido tecnologías para secuenciar el ADN, para copiar el ADN, e incluso para la manipulación de ADN. Y estas tecnologías eran muy prometedoras, pero el problema resultaba que eran tan ineficaces, o tan difíciles de usar que muchos científicos no aprobaban su uso en sus propios laboratorios, o así también su uso en muchas aplicaciones clínicas. Con una tecnología como CRISPR es atractiva su utilización, debido a su relativa simplicidad. Podemos pensar en tecnología de ingeniería del genoma antigua tan similar a tener que volver a reconectar la computadora cada vez que se desee ejecutar un nuevo software. Sin embargo, la tecnología CRISPR es como software para el genoma, se puede programar fácilmente, usando estos pequeños trozos de ARN.

Así que una vez un corte de doble cadena se hace con el ADN, podemos inducir la reparación, y por lo tanto, lograr potencialmente cosas asombrosas, como corregir mutaciones que causan la anemia de células falciformes o que causan la enfermedad de Huntington. De hecho, creo que las primeras aplicaciones de la tecnología CRISPR ocurrirán en la sangre, donde es relativamente más fácil transferir esto dentro de las células, en comparación con tejidos sólidos.

En este momento, una gran parte del trabajo se aplica a modelos animales, como ratones, con enfermedades humanas. La tecnología se usa para realizar cambios muy precisos que nos permiten estudiar estos cambios en el ADN de la célula que afectan a un tejido o, en este caso, un organismo entero.

En este ejemplo, la tecnología CRISPR se usó para alterar un gen haciendo un pequeño cambio en el ADN en un gen responsable de la capa de color negro de estos ratones. Estos ratones blancos se diferencian de sus hermanos de camada pigmentados solo por un pequeño cambio en un gen en el

genoma, y son aún así completamente normal. Y cuando secuenciamos el ADN de estos animales, nos encontramos con que el cambio en el ADN ha ocurrido exactamente en el lugar donde se indujo, usando la tecnología de CRISPR.

Experimentos adicionales se hacen en otros animales útiles para la creación de modelos para la enfermedad humana, tales como monos. Y aquí vemos que podemos usar estos sistemas para probar la aplicación de esta tecnología en tejidos particulares, por ejemplo, encontrar cómo transferir la herramienta CRISPR en las células. También queremos entender mejor la manera de controlar cómo el ADN se repara después del corte, y encontrar la manera de controlar y limitar los elementos fuera del objetivo, o efectos involuntarios del uso de la tecnología.

Creo que veremos la aplicación clínica de esta tecnología, sin duda en los adultos, dentro de los próximos 10 años. Creo que lo más probable es que veamos los ensayos clínicos y posiblemente incluso terapias dentro en ese tiempo, lo que emociona pensar. Y debido a la emoción en torno a esta tecnología, hay un gran interés de empresas de nueva creación fundadas para comercializar la tecnología CRISPR, y muchos inversores de riesgo que han invertido en estas empresas.

Pero hay que considerar también que la tecnología CRISPR se puede usar para mejoras. Imaginemos que se intentara diseñar humanos con propiedades mejoradas, como huesos más fuertes, o menos susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares o incluso con propiedades que consideramos quizá deseables, como un color de ojos diferentes o ser más altos y cosas así. "Humanos de diseño", si se quiere. En este momento, la información genética para entender qué tipos de genes dan lugar a estos rasgos en su mayoría no se conocen. Pero es importante saber que CRISPR es una herramienta para hacer este tipo de cambios, una vez que el conocimiento esté disponible.

Esto plantea cuestiones éticas que hay que considerar cuidadosamente, y por eso mis colegas y yo hemos hecho una llamada a una pausa mundial para cualquier aplicación clínica de CRISPR en embriones humanos, para darnos tiempo y considerar realmente todas las diversas implicaciones al hacerlo. Y en realidad, es un precedente importante en una pausa tal desde la década de 1970, cuando los científicos se reunieron para pedir una moratoria en el uso de la clonación molecular, hasta asegurar que la tecnología fuese probada cuidadosamente y validada.

Así, los humanos de ingeniería genética aún no están con nosotros, pero esto ya no es ciencia ficción. Animales y plantas de ingeniería genética están sucediendo en este momento. Y esto nos enfrenta a todos con una gran responsabilidad, de considerar prudentemente tanto las consecuencias no deseadas como los impactos previstos de un avance científico.

Gracias.

Bruno Giussani: Jennifer, es una tecnología con enormes consecuencias, como has señalado. Tu actitud en pedir una pausa o moratoria o cuarentena es increíblemente responsable. Hay, claro, resultados terapéuticos de esta tecnología, pero luego están los no terapéuticos y parecen ser que son los que ganan, en los medios de comunicación. Este es un número de la revista The Economist, "Edición de la humanidad". Todo es cuestión de mejoramiento genético, no se trata de la terapéutica. ¿Qué reacciones recibiste en marzo de tus colegas en el mundo de la ciencia, cuando pediste o sugeriste que debemos hacer una pausa por un momento y pensar en ello?

Jennifer Doudna: Mis compañeros, creo yo, estaban encantados de tener la oportunidad de discutir esto abiertamente. Es interesante que cuando hablo con la gente, mis colegas científicos, así como otros, hay

una gran variedad de puntos de vista al respecto. Por eso está claro que es un tema que requiere de cuidadosa consideración.

Bruno Giussani: Habrá una gran reunión en diciembre donde tú y tus colegas participan junto con la Academia Nacional de Ciencias y otros, ¿qué esperas que saldrá de la reunión, en la práctica?

Jennifer Doudna: Bueno, espero que intercambiar opiniones de muchos individuos y grupos de interés diferentes quienes piensan en cómo usar esta tecnología de manera responsable. Puede que no sea posible llegar a un punto de vista consensuado, pero creo que por lo menos debemos entender que son estos temas a medida que avanzamos.

Bruno Giussani: Colegas tuyos, como George Church en Harvard, dice: "Sí, cuestiones éticas, son solo una cuestión de seguridad. Probamos y probamos otra vez en animales y en laboratorios, y una vez que nos sentimos seguros, pasamos a los seres humanos". Eso pertenece a la otra escuela de pensamiento, de que debemos aprovechar esta oportunidad e ir a por ello. ¿Existe una posible división en la comunidad científica por esto? Quiero decir, vamos a ver a algunas personas frenando debido a preocupaciones éticas, y otros solo avanzando debido a que algunos países regulan poco o nada?

Jennifer Doudna: Con cualquier nueva tecnología, especialmente algo como esto, generará una gran variedad de puntos de vista, y creo que eso es perfectamente comprensible. Creo que, al final, esta tecnología se usará para la ingeniería del genoma humano, pero creo que hacer eso sin una consideración cuidadosa de los riesgos y posibles complicaciones no sería responsable.

Bruno Giussani: Hay una gran cantidad de tecnologías en otros campos de la ciencia que están desarrollando de manera exponencial, como tú. Pensando en la inteligencia artificial, robots autónomos, etc. nadie parece, a excepción de los robots autónomos de guerra, nadie parece haber iniciado una discusión similar en esos campos, para pedir una moratoria. ¿Crees que la discusión puede servir de modelo para otros campos?

Jennifer Doudna: Creo que es difícil para los científicos salir del laboratorio. Hablando por mí ahora mismo, es un poco incómodo hacerlo. Pero sí creo que estar implicada en la génesis de esto nos coloca a mis colegas y a mí en una posición de responsabilidad. Y diría que sin duda espero que otras tecnologías sean consideradas de la misma manera, al igual que nos gustaría considerar algo que podría tener implicaciones en otros campos además de la biología.